

新型含硅氨基甲酸酯衍生物的合成、杀虫活性及抗乙酰胆碱酯酶活性研究*

贺 峥 杰 李 正 名 徐 建 华 尚 稚 珍

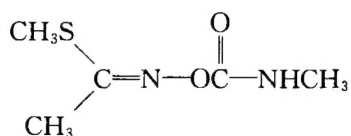
(南开大学元素有机化学研究所 天津 300071)

摘要 合成了 14 个 (1-甲硫基亚乙基) 氨基甲基氨基甲酸酯 (灭多威) **1** 的新型含硅衍生物 **3**。测定了其杀虫活性和抗乙酰胆碱酯酶活性。结果表明该类化合物具有很好的杀虫活性, 在 50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 对粘虫 *Mythimna separata* Walker 几乎全部具有 100% 杀灭效果。以美洲大蠊 *Periplaneta americana* 为试材, 大部分化合物的抗乙酰胆碱酯酶活性与母体灭多威 **1** 相当。

关键词 氨基甲酸酯, 硅衍生物, 杀虫活性, 抗乙酰胆碱酯酶活性

在当今使用的农药中, 大部分甲基氨基甲酸酯杀虫剂具有较高的急性哺乳动物毒性, 正因为如此, 在使用上受到很大程度的限制。从 70 年代开始, 对这类杀虫剂结构进行修饰改造, 以期获得高效低毒的改良品种一直成为引人注目的研究课题^[1~6]。多年来, 结构改造主要集中在氨基的 N 原子上, 用适当的基团取代 N 上 H, 将原氨基甲酸酯转变为新的衍生物, 迄今为止, 已研究了 N-二烷氧基硫代磷酰基 (dialkoxyposphinothioyl)^[1]、N-磷酰胺硫基 (phosphoramidothio)^[2]、N-烷硫基 (alkylsulfenyl)^[3]、N-氨基硫基 (amino-sulfenyl)^[4,5] 和 N-亚磺酰基 (sulfinyl)^[6] 几类衍生物。这些衍生物大部分仍具有很好的杀虫活性, 有时甚至优于母体 N-甲基氨基甲酸酯, 而对哺乳动物的毒性有显著的降低。

(1-甲硫基亚乙基) 氨基甲基氨基甲酸酯 (灭多威) **1** 是如今仍在大量使用的高毒性杀虫剂。以



1

LD₅₀ 急性口服 17~24 mg/kg

Rat oral

其为母体, 同时结合有机硅化合物具有相对低毒和高疏水性的特征^[7~10], 本文设计并合成了一类新型的含硅亚磺酰基衍生物 **3**, 研究了其杀虫活性 (活体) 和抗乙酰胆碱酯酶活性 (离体), 测定了个别化合物的小鼠急性口服毒性。

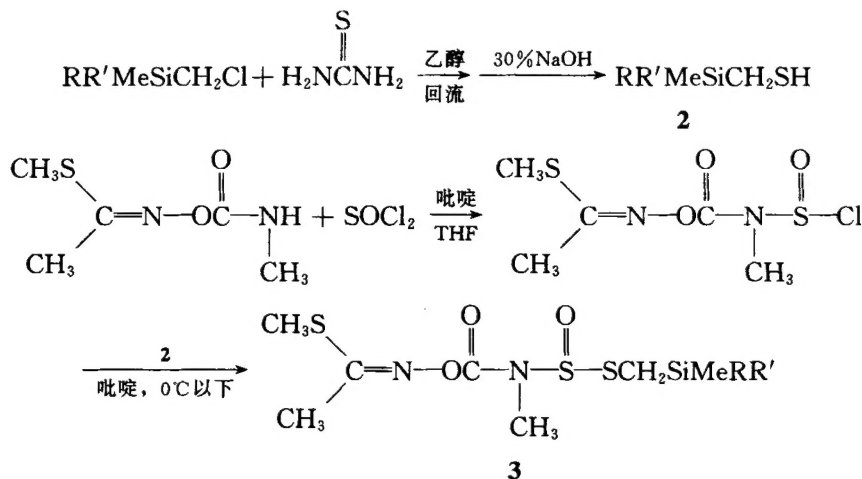
* 国家自然科学基金重点基金资助项目

1995-09-11 收稿, 1996-07-02 收修改稿

1 材料与方法

1.1 含硅衍生物3的合成

以灭多威纯品 (m. p. 78℃~79℃) 为起始原料, 按以下合成路线, 制备了灭多威含硅衍生物3。



在50 mL 四口瓶中, 加入1.62 g (10 mmol) 灭多威1, 1.0 g 无水吡啶 (12 mmol)、1.79gSOCl₂ (15 mmol) 及10 mL 无水 THF, 室温搅拌3 h, 加热至35℃~40℃再反应3 h, 减压蒸除过量 SOCl₂, 得黄色粘稠物。然后向反应瓶中补加10 mL THF 和0.80 g 吡啶, 冷却至0℃以下, 滴加硫醇2^[11] (10 mmol) 和10 mL THF 的溶液。滴毕, 室温反应2h。加水20 mL, 分出有机层, 水层用20 mL 乙醚萃取, 合并, 水洗一次, 干燥。减压脱溶剂, 剩余物经硅胶柱层析提纯。得化合物3。其结构经¹HNMR、IR 和元素分析确证, 在IR 谱中, 羰基和亚磺酰基强吸收峰分别出现在1 730 cm⁻¹ (C=O) 和1 070 cm⁻¹ (S=O) 附近, 硅甲基 (Si-CH₃) 伸缩振动吸收频率处在840 cm⁻¹附近。

表1 化合物3的杀虫活性数据*

化合物	R	R'	死虫率 (%)		
			10 μg/mL	20 μg/mL	50 μg/mL
a	CH ₃	CH ₃	20	70	100
b	C ₂ H ₅	CH ₃	30	70	100
c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0	35	100
d	C ₄ H ₉ -n	C ₄ H ₉ -n	0	40	100
e	C ₆ H ₅	CH ₃	0	40	100
f	p-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	0	30	100
g	m-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	0	30	100
h	p-ClC ₆ H ₄	CH ₃	0	5	100
i	m-ClC ₆ H ₄	CH ₃	0	15	100
j	p-FC ₆ H ₄	CH ₃	0	30	100
k	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	0	25	100
l	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	0	30	90
m	2-thiophenyl	CH ₃	40	90	100
n	2-furye	CH ₃	0	60	100

* 对照药剂: 硫双灭多威, 10 μg/mL 死虫率95%, 20 μg/mL 死虫率100%

1.2 杀虫活性测定

将化合物3纯品溶于丙酮, 配成

一定浓度的溶液。以粘虫 *Mythimna separata* Walker 3龄幼虫为试材,采用实验室常用的浸叶法,于室温(25℃)下观察48 h,测定了化合物3的杀虫活性(表1)。

1.3 抗乙酰胆碱酯酶活性测定

以美洲大蠊 *Periplaneta americana* 雄性成虫中枢神经系统(头、腹神经索)为试材,采用改进的 Ellman^[12]方法,测定了化合物3在离体条件下的抗乙酰胆碱酯酶活性。

1.3.1 酶活抑制率测定:将50 μL 一定浓度的化合物3丙酮溶液先与50 μL 酶液(蛋白含量35~45 μg)混和,于37℃保温5 min,再加入100 μL 硫代乙酰胆碱(1.0×10^{-3} mol/L)作底物,于37℃水浴中保温反应15 min。然后以1.8 mL DTNB* -乙醇-磷酸缓冲溶液(5.0×10^{-6} mol/L)中止酶反应并显色,于412 nm 下比色,测定 OD 值(处理酶管 OD 值)。用含 4×10^{-5} mol/L 毒扁豆碱的磷酸缓冲溶液(pH=7.5)代替药液,进行空白调零。直接用50 μL 磷酸缓冲溶液取代药液,测定酶活力未被抑制情况下的 OD 值(未抑制酶管 OD 值),然后按如下公式,求得所测药液的酶活抑制率。

酶活抑制率 = $\frac{\text{未抑制酶管 OD 值} - \text{处理酶管 OD 值}}{\text{未抑制酶管 OD 值}} \times 100\%$

1.3.2 酶活抑制中率 I₅₀测定:将测试化合物配成5个不同浓度的药液,分别测定各个浓度下的酶活抑制率,然后求出测试化合物的酶活抑制中率 I₅₀值。化合物3的抗乙酰胆碱酯酶活性数据见表2。

表2 化合物3的抗乙酰胆碱酯酶活性数据

化合物	酶活抑制率* (%)	抑制中率 I ₅₀	化合物	酶活抑制率* (%)	抑制中率 I ₅₀
a	75.4	6.3×10^{-6}	i	72.8	5.4×10^{-6}
b	79.8	3.7×10^{-6}	j	54.6	1.3×10^{-5}
c	66.8	9.0×10^{-6}	k	69.8	6.4×10^{-6}
d	55.3	1.2×10^{-5}	l	33.0	2.7×10^{-5}
e	55.3	1.2×10^{-5}	m	68.2	7.5×10^{-6}
f	50.2	1.5×10^{-5}	n	65.7	9.2×10^{-6}
g	70.0	7.4×10^{-6}	灭多威	83.3	7.4×10^{-6}
h	70.1	7.3×10^{-6}			

* 测定浓度6.25 μg/mL

1.4 小鼠口服毒性测定

试验动物:昆种小白鼠,体重范围18~24 g,由天津药物研究院动物研究室提供。

方法:首先进行预试验,确定剂量范围,然后将雌、雄小白鼠各自随机分组。给药前隔夜禁食,将配成不同剂量的药液经口一次灌胃。给药后,令小白鼠自由摄食、饮水,于室温下观察2周,随时记录出现的症状和死亡情况。试验结果用统计学进行处理,计算 LD₅₀ (mg/kg)。

按着如上方法,测定了化合物3e 的小鼠急性口服毒性,对于雌、雄小白鼠 LD₅₀均为

• DTNB为5, 5'-二硫代双 (2-硝基苯甲酸)

430 mg/kg。

2 结果与讨论

表1数据显示, 化合物3具有优良的杀虫活性。在50 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 全部14个化合物对粘虫几乎均具有100%杀虫效果。在更低测试浓度下, 化合物结构与杀虫活性的关系才显现出来。R、R'中至少有一个苯基或取代苯基时, 杀虫活性相对较低, 在20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 死虫率在40%以下, 在10 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下则死虫率均为0, R、R'均为苯基时(化合物3l), 杀虫活性最差; R、R'均为烷基时(化合物3a~d), 杀虫活性较高, 在20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下, 死虫率在35%~70%; 硅上带有2-噻吩基时(化合物3m), 杀虫活性最好, 在20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下死虫率为90%, 10 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下仍有40%。与对照药剂硫双灭多威相比, 杀虫活性接近一半。

采用改进后的 Ellman 方法^[12]测定了化合物3的抗乙酰胆碱酯酶活性, 结果显示该类化合物具有很好的抗乙酰胆碱酯酶活性(表2), 半数以上化合物的活性达到母体灭多威的水平。从 I_{50} 数据上看, 化合物3a、b、h、i、k 的抗乙酰胆碱酯酶活性甚至超过了母体灭多威。由此表明对母体灭多威进行适当衍生化, 有可能提高其杀虫活性。

考虑到方法误差的情况下, 化合物3的杀虫活性(活体)与其抗乙酰胆碱酯酶活性(离体)具有很好的相关性。从整体上看, 杀虫活性好的化合物同样表现出高的抗乙酰胆碱酯酶活性, 如化合物3a、b、m; 杀虫活性差的化合物其抗乙酰胆碱酯酶活性亦差, 如化合物3l。由此可见, 灭多威衍生物3在生物体内的作用位点仍是乙酰胆碱酯酶, 与母体灭多威相同。

与预期结果一致, 对母体灭多威进行硅衍生化后, 不仅能保持很好的杀虫活性。而且可有效地降低其对哺乳动物的毒性。化合物3e 对雌、雄小白鼠的急性口服毒性 LD_{50} 为 430 mg/kg, 与灭多威 (LD_{50} 17 mg/kg~24 mg/kg) 相比, 毒性下降约20倍。

参 考 文 献

- 1 Fahmy M A H, Fukuto T R *et al.* The selective toxicity of new N-phosphorothioyl carbamate esters. J. Agric. Food Chem., 1970, 18: 793
- 2 Dutton F E, Gemrich E G *et al.* Insecticidal phosphoramidothio derivatives of the carbamate methomyl. J. Agric. Food Chem., 1981, 29: 1111
- 3 Black A L, Chiu Y C *et al.* Selective toxicity of N-sulfenylated derivatives of insecticidal methylcarbamate esters. J. Agric. Food Chem., 1973, 21: 747
- 4 Fukuto T R, Black A L *et al.* Environmental quality and safety. In: Coulston F, Korte F ed. Suppl. Vol. 1. George Thieme: stuttgart. 1975, 394
- 5 Goto T, Yasudomi N *et al.* Synthesis and biological activity of new aminosulfonyl derivatives of the methylcarbamate insecticide carbofuran. Japanese J. Pestic. Sci., 1988, 13: 39
- 6 Fahmy M A H, Fukuto T R. N-sulfenylated derivatives of methylcarbamate esters. J. Agric. Food Chem., 1981, 29: 567
- 7 Fessenden R J, Ahlfors C. The metabolic fate of some silicon-containing carbamates. J. Med. Chem., 1967, 10 (5): 810
- 8 谢庆兰, 张增佑. 具有生物活性的有机硅化合物研究近况. 有机化学, 1984, (3): 187

- 9 Sieburth S M, Manly C J *et al.* Organosilane insecticides. Part I : Biological and physical effects of isosteric replacement of silicon for carbon in Etofenprox and MIT-800. *Pestic. Sci.*, 1990, 28: 289
- 10 李正名, 贺峥杰. 杀菌剂氟硅唑的创制与经验. *农药*, 1992, 31 (5): 36
- 11 Block E, Laffitte J A *et al.* Synthesis and reactions of 3-mercaptopcyclobutanol and derivatives. *J. Org. Chem.*, 1986, 51 (18): 3428
- 12 Ellman G L, Courtney K D *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase. *Biochem. Pharmacol.* 1961, 7: 88

STUDIES ON SYNTHESIS AND INSECTIDAL AND ANTI-ACETYLCHOLIN ESTERASE ACTIVITIES OF NOVEL SILICON-CONTAINING CARBAMATES

He Zhengjie Li Zhengming Xu Jianhua Shang Zhizhen

(Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University Tianjin 300071)

Abstract Fourteen novel silicon-containing derivatives **3** of 1-methylthioethylideneamino methylcarbamate (Methomyl) were synthesized and their insecticidal and antiacetylcholinesterase activities were also determined. Results showed compounds **3** have a high insecticidal activity against armyworm (*Mythimna separata* Walker) at 50 $\mu\text{g/mL}$. Most of them have an anti-acetylcholinesterase activity nearly equal to the parent Methomyl **1** when *Periplaneta americana* was used as testing insect.

Key words carbamate, silicon derivatization, insecticidal activity, antiacetylcholinesterase activity